Aus der Hautklinik der Universität Bonn.
Direktor: Professor Dr. Grütz

„Beiträge zur Klinik der Epidermolysis bullosa hereditaria."

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn

vorgelegt am 13. März 1939

von

Rudy Karl Fuchs

aus

Völklingen/Saar.

HEINRICH TRAPP, BONN, STIFTSGASSE 11.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Bonn.

Referent: Prof. Dr. Grütz.

Korreferent: Prof. Dr. Ceelen.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Unter den verschiedensten Erkrankungen der Haut sind die, welche mit Blasenbildung einhergehen, mit die schwersten, beziehungsweise die für die Patienten lästigsten und beunruhigendsten. Die Ursachen der Blasenbildung sind mannigfaltig. Einmal sehen wir sie hervorgerufen werden durch mechanische, von außen kommende Reize; zum anderen sind selbständige Krankheitsbilder mit symptomatischen Bullosisformen häufig, zum Beispiel das Erythema exsudativum multiforme, Impetigo, Variola, Hydroa, Dermatitis herpetiformis, sämtliche Herpesformen, insbesondere Herpes zoster, Pemphigus und Lues congenita. Die bullösen Erscheinungen stellen in solchen Fällen allerdings nur ein Teilsymptom eines Krankheitskomplexes dar. Allen diesen Erscheinungen gemeinsam ist die Exsudatbildung. Bei der Blasenbildung spielt sich der exsudative Prozeß vor allen Dingen in der Epidermis oder Cutis ab. Es kommt zu einem Abheben der gesamten Epidermis oder zu einer Trennung innerhalb der Epidermisschichten. In ihrem Wesen wohl am wenigsten geklärt unter diesen Erkrankungen ist die Epidermolysis bullosa hereditaria.

Die Nomenklatur der Epidermolysis bullosa hereditaria war zunächst keine einheitliche. Schon Hebra hat um 1870 die Epidermolysis bullosa beschrieben. Fox schilderte dieselbe Erkrankung unter dem Titel „Congenital ulceration of the skin with pemphiguseruption and arrest of development general". Goldscheider unterstreicht 1882 zum ersten Mal das Hereditäre der Erkrankung, und Köbner prägt 1886 als erster den Namen Epidermolysis bullosa hereditaria.

Die Krankheit ist verhältnismäßig selten; als Beweis dafür möge die Tatsache dienen, daß fast die meisten Fälle gesondert beschrieben wurden. In neuerer Zeit sind eine ganze Reihe weiterer Arbeiten über die Epidermolysis erschienen, die zum

Teil widersprechende Ansichten und Meinungen über das Wesen der Krankheit zum Ausdruck bringen.

1898 teilte Hallopeau diese hereditäre Erkrankung je nach ihrer Eigenart in eine einfache bullöse Form, in eine dystrophische bullöse Form und in eine frustrane Form ein. Für die einfache vererbliche Form prägt Valentin die Bezeichnung „hereditäre Dermatitis bullosa". Er hält die Krankheit für ein selbständiges Leiden und nimmt auch eine Vererbbarkeit an. Die Ursache dieser Erkrankung sah er in einer übermäßigen Empfindlichkeit und geringen Widerstandskraft des Gewebes. Herzfeld beschrieb 1893 eine Erythrodermia hereditaria mit Nagelveränderungen.

Als Ursache der Epidermolysis bullosa hereditaria hat man die verschiedensten Momente angenommen: Widerstandslosigkeit der Haut, die mit größter Wahrscheinlichkeit auf einer angeborenen Anlage beruht, trophische Störungen, gesteigerte Reizbarkeit der Hautnervenendigungen, Verminderung bezw. Fehlen der elastischen Fasern in der papillären und subpapillären Schicht der Haut, ererbte Reizbarkeit des Hautgefäßsystems und Entzündungserscheinungen an denselben.

Je nach dem Wesen dieser Hauterkrankung ist auch die Vererbbarkeit verschieden. Es hat sich im Laufe der Zeit herausgestellt, daß es sich bei der Epidermolysis bullosa simplex um eine successiv (dominant) und bei der Epidermolysis bullosa dystrophica um eine recessiv vererbbare Krankheit handelt. Als Begründer dieser Anschauung kann man Siemens bezeichnen, der sich wohl als einer der ersten ausführlich mit dieser Frage beschäftigt hat.

Eine zusammenfassende, auch wissenschaftlich begründete Darstellung, durch experimentelle Versuche gestützt, wurde von Sakaguchi 1915/16 gegeben. Er hat besonders folgende wichtige Punkte in seiner Arbeit klargelegt. In mehr als der Hälfte aller Fälle konnte er die hereditäre Belastung nachweisen. Die Dermatose kommt nicht nur bei der weißen Rasse, sondern auch bei Farbigen vor (Neger, Mongolen). Das männliche Geschlecht wird am meisten betroffen. Selten ist das Befallensein schon

bei der Geburt; meist treten die Erscheinungen erst einige Tage nach der Geburt oder im frühen Kindesalter auf. Ganz charakteristisch ist die Lokalisation; diejenigen Stellen, die mechanischen Reizen am meisten ausgesetzt sind, werden am stärksten befallen. Chemische Reize dagegen haben keinen Einfluß. Die einfache Form heilt ohne jegliche Narbenbildung ab; bei der dystrophischen Form sieht man neben Atrophie Narben, Pigmentierungen und Depigmentierungen. Die Entstehung der Blasen ist fast immer auf eine Lösung der Epidermis von der Cutis zurückzuführen. Das Nikolsky'sche Phänomen ist oft, jedoch nicht immer positiv. In den oberen Cutisschichten entstehen Ödeme, die als integrierende Bestandteile zellige Elemente nach der Art der Zusammensetzung des Blutes aufweisen, zum Teil mit einer Eosinophilie. Auch wird von Sakaguchi eine minderwertige Verbindung zwischen Cutis und Epithel und ferner eine besondere Neigung des Papillarkörpers zur Ödembildung angenommen. Er geht sogar so weit, die verschiedenen Formen der Erkrankung nicht als selbständige Arten, sondern als verschiedene Grade ein und derselben Erkrankung anzusehen.

Von manchen Autoren wird die später auftretende Form als besondere Form gewertet und als Epidermolysis bullosa acquisita bezeichnet. Diese Bezeichnung wird zuerst von Wise und Lautmann geprägt, anläßlich der Beschreibung eines Falles, bei dem die ersten Krankheitserscheinungen erst im 39. Lebensjahre auftraten. Hier wird also zum ersten Mal als grundsätzliches Unterscheidungsmerkmal zwischen Epidermolysis bullosa hereditaria und Epidermolysis bullosa acquisita die Zeit des Auftretens angegeben.

In der Zeit von 1916—18 erschienen zahlreiche Arbeiten über die Epidermolysis bullosa hereditaria. 1918 ging Stühmer an Hand von drei Beobachtungen auf das Problem ihrer Entstehung näher ein. Er hält die Erkrankung für eine zentral bedingte Hautdystrophie (Dystrophia cutis spinalis congenita): „Angeborene schwere Störungen im inneren Stoffwechsel (Nebenniere, Schilddrüse) veranlassen einen krankhaften Reizzustand

jener Zentren des Rückenmarks, von welchen der normale Ablauf vasomotorischer Regulationen auf äußere Reize abhängig ist. Die Regulation fällt aus und eine dauernde Durchtränkung des Gewebes ist die Folge . . .".

Außer der Erblichkeit werden als wesentlichem Faktor keinerlei neue Gesichtspunkte in der Folgezeit angeführt. Nach erbbiologischen Gesichtspunkten teilt Siemens nun die Epidermolysis in eine einfache, dominante, superfizielle, und in eine dystrophische, recessive, profunde Form ein. Dies deckt sich im wesentlichen mit den Bezeichnungen der anderen Autoren; und zwar entspricht die dominante Form der Epidermolysis bullosa hereditaria simplex und die recessive Form der Epidermolysis bullosa hereditaria dystrophica. Obgleich diese beiden Gruppen im wesentlichen in ihren Symptomen übereinstimmen, zeigen sie doch klinisch eine grundsätzliche Verschiedenheit. Und zwar findet sich fast konstant bei der Epidermolysis bullosa hereditaria recessiva eine Dystrophie der Nägel. Daher auch für diese letztere Form die Bezeichnung als Epidermolysis bullosa hereditaria cum dystrophia ungium. Auf Grund des verschiedenen Vererbungsmodus kommt Siemens zu der Ansicht, daß es sich bei den beiden Krankheitsformen nicht um zwei wesensgleiche, sondern um zwei in sich vollkommen verschiedene, von einander unabhängige Krankheitsprozesse handelt. Wie jede neu vertretene Auffassung findet auch diese ihre Gegner. Mayr und Katz sind vor allem die Vertreter der Meinung von der Wesensgleichheit der beiden Epidermolysisformen.

Die Epidermolysis bullosa hereditaria simplex ist eine meist frühzeitig auftretende, oft schon vor der Geburt beginnende Blasenbildung, an allen Stellen des Körpers, die irgend einem mechanischen Reiz ausgesetzt sind. Auch die mit dem Geburtsakt verbundenen Traumen führen zur Blasenbildung. Zumeist treten die ersten Anzeichen dieser Erkrankung im ersten bis dritten Lebensjahre auf, selten später. Man spricht in letzterem Falle von der Epidermolysis bullosa hereditaria tarda. Die Krankheitserscheinungen halten das ganze Leben lang an, je-

doch nimmt ihre Intensität mit zunehmendem Alter ab, um im hohen Alter scheinbar ganz zu verschwinden. Zuweilen findet man auch ein Verschwinden bei körperlichen Umstimmungen des Organismus, wie dies von Bonaiuti in der Schwangerschaft, von Lesser und Valentin im Auftreten der Pubertät beschrieben wurde. Andererseits wurden aber auch bei solchen Gelegenheiten Verschlimmerung, bezw. erstmaliges Auftreten des Leidens beobachtet. Die Blasen treten, wie bereits oben erwähnt, nur auf einen äußeren Reiz — als solcher kommen Stoß, Druck, Reibung und ähnliche Einwirkungen in Frage — hin auf; spontane Blasenbildungen sind nicht bekannt. Die In- und Extensität der Blasen ist naturgemäß von dem Grade der äußeren Einwirkung abhängig. Die durchschnittliche Größe der Blasen schwankt zwischen Halberbsen- und Hühnereigröße. Prädilektionsstellen für die Blasenbildung sind natürlich die Stellen des Körpers, die äußeren mechanischen Einflüssen besonders stark ausgesetzt sind, wie Hände, Füße, Knie und Ellenbogen. Seltener befallen sind Brust, Rücken, Bauch, Schulter oder Gesicht, je nach den äußeren Lebensbedingungen und dem Beruf des Kranken. Keine Stelle ist irgendwie von der Möglichkeit der Blasenbildung ausgeschlossen. Mitunter sind nur die oben erwähnten Prädilektionsstellen allein befallen. Ganz selten sind bei der Epidermolysis bullosa hereditaria simplex die Schleimhäute bei der Blasenbildung beteiligt, vor allem die Mundschleimhaut. Häufig und als besonderes Merkmal angeführt ist die Blasenerzeugung durch künstliche Reize. Kurzes oder längeres Reiben verursacht zunächst eine Hyperämie, und nach Minuten oder erst nach Stunden treten Blasen auf; in seltenen Fällen vermag künstlicher äußerer Reiz nicht eine Blasenbildung auszulösen; dies ist auch wiederholt in der Literatur beschrieben. Eine solche Blase bleibt dann je nach Sitz und Größe zwei bis zehn Tage bestehen, seltener länger, kommt spontan zum Platzen oder Eintrocknen und heilt bei der einfachen Form der Epidermolysis ohne jegliche Narbenbildung ab; zuweilen restiert als Folgezustand eine leichte Pigmentierung. Außerdem besteht an einmal befallen gewesenen Hautpartien immer wieder die Neigung zu neuer Blasenbildung.

Die Blase selbst entsteht durch eine Kontinuitätstrennung der Hautschichten, mitunter auch nur durch eine Abhebung der Hornschicht, zuweilen ohne Hyperämie und stärkere Exsudation, während sonst diese beiden Kriterien Charakteristikum der Blasenbildung sind. Die Blasen entstehen teils auf unveränderter Grundlage; meist geht die Hyperämie aber voraus. Die vollentwickelte Blase ist einkammerig, prall gefüllt, zeigt oft einen kleinen roten hyperämischen Saum, kollabiert beim Einstich und entleert einen serösen, selten trüben oder eitrigen, bisweilen auch hämorrhagischen Inhalt; oft tritt auch eine Trübung erst bei längerem Bestehen auf. Läßt man die Blasen uneröffnet, so platzen sie entweder oder trocknen ein. Beim Platzen der Blase erscheint ein roter Grund, der einen fibrinösen Belag, mißfarben oder weißlich zeigt; manchmal sieht man auch Eiterabsonderung. Bei langem Bestehen der Blase kann sich auch bereits eine neue zarte Epidermis auf dem Blasengrund gebildet haben.

Das subjektive Befinden ist im allgemeinen ungestört; zuweilen klagen die Patienten lokal vor der Blasenbildung über leichtes Jucken und Brennen, selten über direkten Schmerz. Diese Beschwerden treten bei völliger Ausbildung der Blasen zurück. Nur sanguinolent gefärbte und größere Blasen sind zuweilen schmerzhaft. Es handelt sich bei den mit Epidermolysis bullosa befallenen Patienten meist um gutentwickelte Menschen, bei denen sonst alle körperlichen Funktionen intakt sind; nur die lokalen Prozesse verursachen oft eine Störung im Berufsleben.

Ein seltenes Begleitsymptom der Epidermolysis bullosa hereditaria ist die Urticaria factitia, wie sie von Valentin beschrieben wird. Sehr häufig dagegen finden wir die Epidermolysis mit einer starken Hyperidrosis vergesellschaftet, jedoch lokalisiert diese sich meistens nur an Händen, Füßen und Axilla. Nicht zu Unrecht wird sie als blasenbildender Faktor gewertet, da uns die klinische Erfahrung lehrt, daß eine gesteigerte Blasenbildung oft Hand in Hand mit einer erhöhten Schweißabsonderung geht. Als Beweis dazu möge das meist stärkere Auftreten von Blasen in der wärmeren Jahreszeit dienen. Eine Erklärung hierfür hat

man in einer gesteigerten Durchtränkung der Haut mit Schweiß gesucht.

Im Blutbild findet sich bei der Epidermolysis bullosa hereditaria fast stets eine Eosinophilie; im übrigen zeigt es, außer einer bisweilen leicht erhöhten Leukozytenzahl, keinerlei Besonderheiten (Smith-Brown, Heymann).

Die dystrophische Form der Epidermolysis bullosa hereditaria ist, wie schon ihr Name andeutet, mit allen möglichen Komplikationen verknüpft. Ihr Auftreten fällt in dieselbe Zeit wie dies bei der einfachen Form bereits oben beschrieben worden ist. Auch die Ursachen und die Lokalisation sind im Grunde genommen dieselben. Neben diesen übereinstimmenden Eigenschaften zeigt das Erscheinungsbild der dystrophischen Form der Epidermolysis aber noch zahlreiche Besonderheiten, die diese wesentlich von der einfachen Form unterscheiden. Wenn schon bei der Epidermolysis bullosa simplex bisweilen hämorrhagisch verfärbte Blasen in Erscheinung treten, so finden wir bei der Epidermolysis bullosa dystrophica ein gehäuftes Auftreten derselben. Ja, es kommt sogar zu Hautblutungen an wunden Stellen. Auch wird bei dieser Form eine stärkere Schmerzhaftigkeit, Jucken und Neigung zu Ruptur beobachtet. Außerdem sehen wir bei der Epidermolysis bullosa dystrophica häufigeres und stärkeres Befallensein der Schleimhäute, vor allem der Mundschleimhaut, weniger der Pharynx-, Oesophagus-, Darm- und Genitalschleimhaut. Von Steurer, Spieß, Nager und Stühmer sind Fälle mit Beteiligung von Pharynx und Oesophagus beschrieben. Nicolas, Moutor und Charlet führen solche des Respirationstractus an. Beteiligung von Nasen-, Rectum- und Genitalschleimhaut wurde von Bettmann, Linser und Sakaguchi beobachtet. Callomon beschreibt einen Fall von hämorrhagischer Blasenbildung an Conjunctiva, Mund, Rachen und Schleimhaut des Respirationstractus mit nachfolgender Schrumpfung. Man bemerkt bei Beteiligung der Schleimhaut zuweilen einen hyperämischen Saum; mitunter sind Epithelfetzen als Reste soeben abgeklungener Blasen zu sehen.

Seltener bemerkt man Schleimhautdefekte ohne vorherige Blasenbildung.

Ein grundsätzlicher Unterschied gegenüber der Epidermolysis bullosa hereditaria simplex sind die Dauerveränderungen, die nach Abheilen der Blasen an der befallenen Schleimhaut, besonders aber an der Haut, sich einstellen. Pigmentation, Depigmentation, Atrophie und Narbenbildung bleiben Zeugen von voraufgegangener Blasenbildung. Sogar unabhängig von bullösen Herden entstehen zuweilen Hautatrophien, auf die Herzfeld und Stühmer ganz besonders hinweisen. Die Haut ist dünn, atrophisch, runzlig oder gespannt. Man kann wohl sagen, es ist ein Symptomkomplex, bei dem Blasenbildung mit konsekutiver und idiopathischer Hautatrophie sich verbindet. Das Bild der Epidermolysis dystrophica wird noch durch squamöse Auflagerungen auf blaurot gefärbter Unterlage vervollständigt.

Aus der Atrophie an der Stelle einer abgeheilten Blase resultiert oft, nach mehr oder weniger langer Zeit, eine eigenartige Knötchenbildung, die rund, glanzlos, flach-kugelig, die Oberfläche nur wenig überragend, scharf begrenzt, derb ist — die sogenannten Milien, die bei der einfachen Form der Epidermolysis überhaupt nicht oder nur selten vorkommen (Heymann). Es handelt sich bei diesen Gebilden um Epidermiscyten oder Epithelcysten. Nach Beobachtungen von Beatty, Bukowsky, Bayard und Bosellini braucht die Milienbildung nicht unbedingt an eine voraufgegangene Blasenbildung gebunden zu sein.

In enger Beziehung zu Narbenbildung, Schleimhautveränderungen und Atrophie stehen die Nagelveränderungen bei der Epidermolysis bullosa hereditaria dystrophica, die ihr ein besonderes Gepräge geben und sie dadurch vor allem von der einfachen Form unterscheiden. Wir finden Nagelanomalien im Sinne einer Wachstumsstörung, Verkrümmerung einzelner oder sämtlicher Nägel. Zuweilen bemerkt man totale Nageldefekte, die schon bei der Geburt oder auch später auftreten. Der Prozeß kann sich an den einzelnen Fingern zu ganz verschiedenen Zeiten abspielen. Oft sieht man noch kleine Reste des Nagels als

dünne Schüppchen; in anderen Fällen sind die Nagelränder ausgezackt, die Nagelplatte in einzelne dünne Lamellen aufgesplittert; auch sieht man häufig Höcker- und Wulstbildungen der Nagelplatte. Die befallenen Nägel zeigen eine glanzlose, trübgraue Verfärbung und sind von morscher Konsistenz. Vereinzelt wurden auch Verkrümmungen der Nägel beobachtet, sodaß sich das Bild einer fast vollständigen Onychogryphose bot. Heller nimmt als Grund dieser Veränderungen eine Entwicklungsstörung ähnlich der Hautatrophie, also idiopathische Nageldystrophie an. Andere Autoren, zum Beispiel Jenny, sahen den Nagelveränderungen Blasenbildung unter der Nagelplatte vorausgegangen und glaubten darin die Ursache der Atrophie gefunden zu haben.

Die schon bei der Epidermolysis bullosa hereditaria simplex erwähnte Schweißbildung ist in demselben Maße, vielleicht noch stärker ausgeprägt bei der Epidermolysis bullosa hereditaria dystrophica. Dem widerspricht jedoch ein von Linser beschriebener Fall, bei dem völlige Anidrosis bestand; einen Mangel an Hyperidrosis findet Hermann in zwei seiner beobachteten Fälle.

Zu den Eigentümlichkeiten, die als Begleiterscheinungen der Epidermolysis bullosa hereditaria dystrophica auftreten, gehören unter anderen alopecische Herde. Außerdem sind Veränderungen an den Zähnen nicht selten; gezackte Ränder, Kronen, die ihren Schmelz mehr oder weniger eingebüßt haben, Neigung zu starker Caries und frühzeitiges Ausfallen der Zähne (Kaftan, Beck, Möller). Wie bereis oben erwähnt, kann auch die Conjunctiva befallen werden; dabei entstehen weißliche Narben und Nubeculae auf der Cornea (Sakaguchi, Jenny, Grandjean, Bayard). Außerdem werden bei der Epidermolysis bullosa hereditaria dystrophica Knochenveränderungen beschrieben; Auftreibungen und Auflockerung der Spongiosa sah Martenstein; von Wende und Nobl wird Atrophie der Fingerendphalangen und von Berger Knochenverkrümmung beobachtet.

Im Blutbild findet sich bei der dystrophischen Form der Epidermolysis bullosa hereditaria genau wie bei der einfachen Form außer einer, wenn auch nicht immer vorkommenden geringen Leukocytose in zahlreichen Fällen eine geringgradige Eosinophile und Lymphozytose. Diese Befunde verdanken wir vor allem den Untersuchungen und Zusammenstellungen von Spiethoff, Sakaguchi und A. Möller.

Das histologische Bild der Blasen ist vielfach genau erörtert worden. Die ersten Forscher wandten ihre Aufmerksamkeit aber nur der Blasendecke zu. Die damaligen Autoren berichten fast sämtlich über akantholytische Blasenbildungen. Zumeist fanden sie als Basis der Blase das Stratrum cylindricum; außerdem Vakuolenbildung im Stratum Malpighi, eine Schädigung der Zellschichten am Blasengrunde. Das ganze Bild machte den Eindruck, daß es sich bei dem Prozeß um eine Gewalteinwirkung gehandelt habe. Gegen die Jahrhundertwende war es vor allen Dingen Blumer, der sich eingehend mit der Histologie der Epidermolysis bullosa hereditaria beschäftigte. Siemens aber stellte schon auch histologisch einen wesentlichen Unterschied zwischen einfacher und dystrophischer Form dieser Erkrankung fest, insofern als die einfache mehr oberflächliche und die dystrophische Form mehr tieferliegende Blasen zeigte. Damit rechtfertigt er wohl auch seine Einteilung der Epidermolysis bullosa hereditaria in eine superfizielle und eine profunde Form. Elliot fand etwas ganz Eigenartiges bei der histologischen Untersuchung, was bisher jedoch nie wieder festgestellt wurde, nämlich eine Koagulationsnekrose der tiefsten Reteschichten an anscheinend gesunden Hautstellen. Dadurch war in diesem Falle eine Trennung an der Grenze zwischen Epidermis und Cutis bedingt.

Naturgemäß hat man sich auch eingehend mit dem Blaseninhalt beschäftigt. Blumer fand, daß derselbe aus körnigen Massen bestand, mit einem Netzwerk aus Fibrin, in welchem Erythrozyten, Leukozyten und Lymphozyten eingelagert waren. Neben Schleimfäden, gut erhaltenen Kernen von Retezellen, Epithelresten sah Colombini eine Eosinophilie von 10 bis 14%, wäh-

rend Sakaguchi sogar eine Eosinophilie von bis 20% feststellte. An der Basis der Blasen fanden die meisten Autoren geschädigte Retezellen; nur wenige, unter ihnen Colombini, bemerkten eine normale Grundlage. Blumer erkannte sogar eine Trübung des Protoplasmas, Quellung und Pyknose, die durch starke Exsudation hervorgerufen waren. Valentin suchte durch seine Untersuchungen den Beweis zu erbringen, daß es sich bei der Epidermolysis bullosa um entzündliche Vorgänge handele. Diese Ansicht wurde jedoch von den anderen Autoren ganz entschieden abgelehnt; eine entzündliche Komponente findet sich bei frisch entstandenen Blasen sozusagen nie; gelegentlich treten entzündliche Prozesse erst bei längerem Bestehen der Blasen auf. Blumer beschreibt allerdings bisweilen eine mehr oder weniger reichliche Rundzelleninfiltration im Rete und stark erweiterte Gefäße in der Cutis, Elliot eine lymphoide Zellansammlung um die Gefäße herum, was von Colombini als Rest eines früher dort abgelaufenen Prozesses gedeutet wird, während eine Erweiterung der Gefäße in der Papillarschicht einen regelmäßigen Befund darstellt. In neuerer Zeit wird wiederum, unter anderem von Fuß, eine leicht entzündliche Komponente betont und eine mäßige Zellinfiltration bei erweiterten Blut- und Lymphcapillaren beschrieben. Allgemein wurde die Blasenbildung bei der Epidermolysis bullosa hereditaria dystrophica an der Epithel-Cutisgrenze beschrieben. Siemens fand in zehn Fällen eine vollkommene Abhebung des Epithels. Ganz vereinzelt sah er hier und da am Blasengrund Epithelzellen in einzelnen Gruppen, und zwar stehen die meist in engem Zusammenhang mit den Ausführungsgängen der Schweißdrüsen. Oft findet man eine gradlinige obere Begrenzung und Abflachung der obersten Schichten. Die Cylinderzellschicht ist meist verzogen. Vereinzelte Autoren beschreiben allerdings hinwiederum eine völlig intakte Cylinderzellschicht, u. a. Bukowsky. Auch die Blasendecke kann, wie z. B. Stühmer berichtet, unverändert sein. Die Blasenränder sind mitunter vollkommen normal; nur von wenigen Abweichungen wird berichtet, z. B. über Mikro-Abszeßbildung in Blasendecke- und randpartien. Von Beck wird das

Vorhandensein von Herxheimer'schen Spiralfäden in akantholytischen Hautpartien hervorgehoben, was nach seiner Meinung gegen eine ausgesprochene Lockerung des Gefüges der Epithelzellen spricht. Wird die ganze Epidermis abgehoben, so bilden die nackten Papillen den Blasengrund. Diese können, je nach Stärke der Gewalteinwirkung, des blasenbildenden Faktors, mehr oder weniger lädiert sein. Die meisten neueren Autoren, Stühmer, Beck, Hodara und Frieboes deuten in ihren Arbeiten immer wieder auf die abnorm leichte Trennbarkeit von Epithel und Cutis hin.

Frieboes findet außerdem noch eine färberische und strukturelle Veränderung des subepithelialen Bindegewebes. Auch außerhalb der Blasen vermißt er in seinen histologischen Befunden die Basalmembran.

Die Untersuchung der Umgebung der Blasen ergab derart widersprechende Befunde, daß man von einem einheitlichen für die Differenzierung der beiden Epidermolysisformen charakteristischen Bild nicht reden kann.

Nicht so ist es mit dem Verhalten des elastischen Gewebes. In diesem Punkte scheinen sich die beiden Epidermolysisformen ganz wesentlich zu unterscheiden. Es hat den Anschein, als ob das elastische Gewebe bei der einfachen Form völlig intakt sei, bei der dystrophischen Form dagegen allen möglichen Veränderungen unterworfen ist. Schon Stanislawski hat als erster einen Schwund der elastischen Fasern unterhalb der Blase und an atrophischen Hautstellen nachweisen können; außerdem Papillaratrophie und Epithelverdünnung. Engmann und Mock fanden an scheinbar normaler Haut außer entzündlichen Veränderungen einen vollkommenen Elastinschwund, bezw. Elastinverminderung in den oberen Hautschichten. Capelli, Kaniky und Sutton kannten dasselbe auch an intakter Haut und an den Haarfollikeln. Nur wenige Autoren, wie Polland, Colombini und Bukowsky konnten in ihren Fällen das Fehlen der elastischen Fasern nicht bestätigen, desgleichen Wise und Lautmann. Siemens beobachtete in allen seinen Fällen

daß „die klinisch wirklich normale Haut keine Veränderungen der Elastica aufweist".

Bei dem, wenn auch nicht konstanten, so doch sehr häufigen Auftreten der sogenannten Milien bei der Epidermolysis bullosa hereditaria simplex, und in noch viel ausgeprägterem Maße bei der Epidermolysis bullosa hereditaria dystrophica, war es natürlich, daß auch diese Erscheinungen in besonderer Weise das Interesse der Forscher für deren histologische Struktur in Anspruch nahmen. Um die Klärung dieser Frage haben sich besonders Bukowsky, Sakaguchi und Csillay bemüht. Die Meinungen der Autoren gingen auch hier auseinander; so glaubte man einmal an einen Zusammenhang der Milien mit den Schweißdrüsenausführungsgängen; zum anderen hielt man sie für aus den Haarfollikeln hervorgegangene Cysten. Bukowsky vertrat besonders die Ansicht, daß die Milien allein aus den Ausführungsgängen der Schweißdrüsen hervorgehen, während Csillay es für möglich hält, daß je nach dem Reichtum der betroffenen Hautpartie an Follikeln oder Schweißdrüsen die Milien überwiegend von den ersteren oder den letzteren ausgehen. Die Schweißdrüsenknäuel sind stets intakt. Der Sitz der Milien ist meist die Coriumschicht; auch im Statum corneum wurden dieselben beobachtet. Die verschiedene Lagerung der Cysten wird nach Ansicht mancher Forscher dadurch bedingt, daß dieselben das Bestreben haben, nach der Hautoberfläche hin zu drängen. Die Cysten stehen noch in Verbindung mit dem Drüsenkörper, die Verbindungsgänge sind allerdings meist verschlossen. Auf dem Boden der primären Cystenbildung, bei der es sich um einen Verschluß des Ausführungsganges nach außen hin handelt, entstehen oft multiple Cysten. Dadurch, daß dieselben nun das Bestreben haben, sich nach oben durchzudrängen, wird oft der verschlossene Ausführungsgang wieder durchgängig. Hieraus resultiert ein automatisches Aufhören und Abheilung der Milienbildung. Milien jedoch, die in narbigem Gewebe liegen, bleiben dauernd bestehen. Wenn die Milien sich klinisch auch sehr ähneln, so kann man doch histologisch zwei Arten, die Talgdrüsencysten und die Schweißdrüsencysten unterscheiden. Das

histologische Bild der Cysten zeigt ein geschichtetes Epithel mit zylindrischen Zellen in der Peripherie und rundlichen Zellen nach dem Zentrum hin, z. T. mit unregelmäßigen, deformierten Kernen. Mitunter findet man Vakuolen mit randständigen Kernen. Die Mitte ist mit feinkörnigem Gerinnsel und flachen, kernlosen Epithelien und verhornten Zellmassen ausgefüllt.

Bei der Klärung der Pathogenese der Epidermolysis bullosa hereditaria handelt es sich um die Frage, weshalb es durch den mechanischen Insult zur Blasenbildung kommt. Man hat da die verschiedensten Erklärungen versucht, die dann von Gegnern mehr oder weniger stichhaltig widerlegt wurden. Valentin äußert sich darüber wie folgt: „Bei der hereditären Dermatitis bullosa ist eben die auf Druck auch bei normalen Menschen eintretende Reaktion außerordentlich gesteigert, sodaß bei den Behafteten überall ein leichter kurzdauernder Druck schon das zustandebringt, was bei Gesunden nur an gewissen prädisponierten Hautstellen durch dauernde stärkere Reibung bewirkt wird. Man hat also eine geringere Widerstandsfähigkeit des Gewebes der Haut gegen auf sie einwirkende Traumen als Ursache des Leidens anzunehmen." Lesser führt den Vorgang auf eine mangelhafte Widerstandsfähigkeit der epidermalen Zellen zurück. Kamposi und Lustgarten fassen den Prozeß als eine Art Urticaria auf. Blume, Elliot und Török werten ihn als Ausdruck einer gesteigerten Reizbarkeit der Blutgefäße gegenüber mechanischen Insulten aus, was Blumer veranlaßte, von einer sogenannten Angiopathie zu sprechen. Colombini nimmt eine entzündliche Komponente an, auf Grund des Vorkommens von Ptomainen, Leukomainen und Toxinen im Blaseninhalt. Diese Ansicht wurde jedoch von Köbner schon sehr bald widerlegt. Grünfeld weist auf den ursächlichen Zusammenhang mit der Hyperidrosis hin; Beck auf eine pathologisch-gesteigerte Permeabilität der Gefäße der Haut. Von den zahlreichen anderen Erklärungsversuchen konnte bis heute keiner einer wissenschaftlichen Nachprüfung standhalten. Man ist doch wohl heute allgemein der Ansicht, daß es sich um einen Krankheitsprozeß sui generis handelt, mit individuell verschieden

starker Ansprechbarkeit auf physiologische Reize. Dies gilt wohl insbesondere für die einfache Form der Epidermolysis bullosa hereditaria. Bei der Pathogenese der dystrophischen Form kommen noch andere und noch nicht sicher bekannte Komponenten hinzu. Die meisten Autoren sind sich darüber einig, daß die Elasticaveränderungen und die damit verbundenen Hautatrophien sekundärer Art sind, abgesehen davon, daß sie, wie bereits früher erwähnt, kein konstanter Befund bei der Epidermolysis bullosa hereditaria dystrophica sind. Auch die Pathogenese der Nagelveränderungen ist bei weitem noch nicht geklärt. Nach Riecke ist wahrscheinlich in den Nageldystrophien ein selbständiges Symptom einer Systemerkrankung zu erblicken. Er kommt dann über die Frage der Pathogenese zu dem Schluß, daß eine Reihe von äußeren Bedingungen für das Zustandekommen des Symptomkomplexes der Epidermolysis bullosa hereditaria simplex und dystrophica erforderlich ist, daß aber daneben eine endogene Krankheitsbereitschaft den Boden für die Wirksamkeit jener schaffen muß.

Über die Ätiologie der Epidermolysis bullosa hereditaria sind sich die Autoren ebenso wenig einig wie über die Pathogenese. Bukowsky's physikalische Veränderungen, Valentin's Vorstellung von einer vererbten Schwäche gewisser Zellgruppen der Gefäßwände der Papillarkapillaren, Török's Ansicht über Gefäßirritation, hinter der Polland chemische Stoffwechselvorgänge vermutet, oder Linser's Theorie einer vasomotorischen Neurose zeugen für das eifrige Suchen nach Klarheit über die ätiologische Bedeutung der den Krankheitsprozeß hervorrufenden Ursachen. Innere Sekretionsstörungen, insbesondere Störung der Schilddrüsen- und Nebennierenfunktion, endokrin sympathische Dysfunktion werden von Spiethoff, Stühmer, Pasqual-Longo, Guy und Kaftan als ätiologisches Moment in Betracht gezogen. Hachez, Bonaiuti und Mayr und Katz suchen die Ursache in erbbiologischen Momenten. Die Ansicht von Grandjean-Bayard, daß die Epidermolysis bullosa hereditaria eine Erkrankung ausschließlich der germanischen Rasse sei, wird schon frühzeitig von Saka-

guchi widerlegt. In neuerer Zeit wurde von Gunnar Boström ein Fall von Epidermolysis bullosa hereditaria dystrophica mit Störungen in der Wasserausscheidung beschrieben. Es handelt sich um einen 23jährigen Patienten. Bei der Durchführung des Volhard'schen Wasserversuches ergab sich eine verminderte und verzögerte renale Ausscheidung. Da weder anamnestisch noch klinisch irgendwelche Anhaltspunkte für eine Nierenschädigung bestanden, kam der Autor zu dem Schluß, daß die Ursache der Ausscheidungsstörung in einer Wasser- und Kochsalzretention des Gewebes zu suchen ist. Ehlers kommt bei der Untersuchung von zahlreichen Fällen von Epidermolysis bullosa hereditaria zu dem Resultat, daß die Epidermolysis „nur als eine keimplasmatisch bedingte Erkrankung aufgefaßt werden kann".

Vielgestaltig und teils grundsätzlich voneinander verschieden sind also die Meinungen über die Ätiologie der Epidermolysis bullosa hereditaria. Deshalb ist es verständlich, daß man bisher auch zu einer einheitlichen Therapie nicht gelangen konnte. Vor allem gibt es wegen der Unbekanntheit der ursächlichen Momente der Erkrankung keine kausale Therapie, sodaß man sich mit einer mehr oder weniger symptomatischen Behandlung begnügen muß. Im Vordergrund steht die Prophylaxe; entsprechende Berufswahl, unter Bevorzugung solcher Berufe, die einen möglichst weitgehenden Schutz bieten gegen die Einwirkung äußerer mechanischer Reize, bezw. diese nach Möglichkeit völlig ausschließen, leichte Kleidung, Verhütung allzustarker Schweißbildung; daneben Behandlung der Blasen mit Borsalbe, Adstringentien und Puder (Köbner). Auch durch Eisen- und Arsengaben sowie Salvarsaninjektionen glaubte man Besserung zu erzielen (Sakaguchi, Gorsky). Stühmer machte einen Versuch mit Eigenseruminjektionen, jedoch schienen hierdurch lediglich die Heilungsvorgänge günstig beeinflußt zu werden, ohne daß sonst eine Veränderung erreicht wurde. Einen breiten Raum in der Literatur der Epidermolysis bullosa hereditaria nehmen Berichte über Erfahrungen mit Röntgenstrahlen ein. Aber auch hier sind die erzielten Ergebnisse sehr unterschiedlich. Während in einem

Fall Bergers die geröntgten Hautpartien noch nach Monaten blasenfrei blieben, trat nach Berichten anderer Autoren Verschlimmerung des Leidens an den bestrahlten Hautstellen ein (Linser, Kaniky). In neuerer Zeit hat man wiederum neue Wege beschritten. Skaletz behandelte einen Fall von Epidermolysis bullosa hereditaria mit Höhensonne, Bluttransfusionen; innerlich gab er Kalk, Arsen, Vitamin und Campolon, ohne jedoch den gewünschten Erfolg zu sehen. Hookey glaubte nach Behandlung mit 22%igen Thyreoid-Parathyreoid- und Calciumpräparaten Besserung festzustellen. Dagegen war dieselbe Behandlung in einem Fall von Smith völlig erfolglos. Oliver wandte Salben, Ultraviolettlicht, Arsen und Lebertran ohne Erfolg an; ihm schien dagegen Kohlenbogenlicht günstig zu wirken. Menieri brachte in einem Fall durch monatelange Injektionen von Calciumglykonat die Erscheinungen der Haut uud Schleimhaut zum Abheilen. L. Nékam jun. erzielte bei einem Fall von Epidermolysis bullosa hereditaria dystrophica, „der mit Pankreasstörungen einherging, durch Behandlung mit Pankreas- und Duodenalfermenten, kombiniert mit Leberinjektionen, Besserung".

Dieser kurze Überblick zeigt, wie mannigfaltig die Versuche sind und waren, auf die Epidermolysis bullosa hereditaria therapeutisch günstig einzuwirken und läßt erkennen, wie gering eigentlich bisher die erzielten Erfolge geblieben sind.

In der Bonner Universitäts-Hautklinik kamen in letzter Zeit drei Fälle von Epidermolysis bullosa hereditaria zur Beobachtung, die im folgenden näher beschrieben werden.

Fall I: Hilde P., 23 Jahre, Verkäuferin. Familienanamnese: Unter den Verwandten mütterlicherseits waren bzw. sind mehrere Personen von einer blasenbildenden Krankheit befallen, die Großmutter und eine Schwester der Mutter. Die zweite Schwester der Mutter war selbst frei von dem Leiden, jedoch sind zwei Kinder derselben damit behaftet. Bei der Großmutter wurde das Auftreten der Blasen mit zunehmendem Alter immer spärlicher, was Patientin darauf zurückführt, daß ihre Großmutter, je älter sie wurde, desto weniger habe arbeiten und sich bewegen brauchen. Die Angehörigen mütterlicherseits haben

alle ein hohes Alter erreicht. Unter den Verwandten väterlicherseits ist kein Fall einer derartigen blasenbildenden Erkrankung bekannt. Der Vater ist an Staublunge gestorben; ein Bruder starb im Alter von einem Jahr an einer Lungenentzündung. Die Eltern der Patientin sind nicht blutsverwandt.

Eigene Anamnese: Pat. ist die älteste von mehreren Geschwistern, ist jedoch als einzige mit Blasenbildung der Haut behaftet. Sie wurde mit normaler Haut geboren. Im Alter von zwei Monaten traten zum ersten Mal Blasen auf. Seither blieb das Krankheitsbild stabil. Die Blasen treten am ganzen Körper auf, besonders an Stellen, die äußerem Druck, Stoß oder sonstigen mechanischen Einwirkungen ausgesetzt sind. Pat. ist dadurch stark behindert. Beim Tragen enger Schuhe und bei längeren Wanderungen treten Blasen an den Füßen auf, desgleichen beim Tragen von gestopften Strümpfen. Radfahren oder Reiten verursachen Blasen am Gesäß. Beim Waschen zeigen sich Blasen und Epitheldefekte an den Fingern. Beim Bügeln entstehen solche an den Handtellern. Pat. hat beobachtet, daß sogar schon beim Ordnen von Papieren Blasen an den Fingerkuppen aufgetreten sind. Allerdings bilden sich dieselben stets erst einen Tag nach der Einwirkung des Reizes aus. In der kälteren Jahreszeit macht sich das Leiden kaum bemerkbar, doch sobald es wärmer wird, stellen sich die Beschwerden in verschärfter Form ein. Pat. bemerkt hierzu, daß sie schon seit ihrer Kindheit immer reichlich nervös gewesen sei, und, besonders bei warmem Wetter, stark schwitze, vor allem an den Händen. Durch den Eintritt der Periode im 15. Lebensjahre wurde die Erkrankung nicht beeinflußt. Die Blasen trocknen nach Eröffnen durch einen Nadelstich bald ein und heilen ohne Narbenbildung ab.

Befund: Es handelt sich um eine große Pat. in gutem Kräfte- und Ernährungszustand. Haut und Schleimhäute sind gut durchblutet. Die unteren mittleren Schneidezähne sind etwas hypotrophisch, das übrige Gebiß gut erhalten. Der Rachenring zeigt eine leichte Rötung, in der rechten Tonsille finden sich mehrere eitrige Pfröpfe. An den inneren Organen ist kein

krankhafter Befund zu erheben. Sämtliche Reflexe sind normal auslösbar.

Die Fingerkuppen weisen mehrere etwa linsengroße Blasen auf; die Gelenkknöchel der Finger sind frei. An den Füßen, besonders auf und unter den Zehen, auf Fußsohle, Ferse und Fußballen zeigen sich verschiedene Blasen von Erbsen- bis Bohnengröße. Der Inhalt der Blasen ist teils serös, teils hämorrhagisch. Es lassen sich keinerlei Narbenbildungen feststellen; Zehen- und Fingernägel sind nicht verändert.

Blutbild: Eosinophile 4%, Stabkernige 3%, Segmentkernige 55%, Lymphozyten 33%, Monozyten 5%.

Blutsenkungsreaktion ist normal; WaR negativ. Urin frei von Eiweiß und Zucker.

Im Blaseninhalt besteht eine Eosinophilie von 17%.

Der Versuch, durch Reiben künstlich Blasen zu erzeugen, bleibt ohne Erfolg.

Die Excision eines Hautläppchens zur histologischen Untersuchung wird abgelehnt.

Fall II: Kind Johannes H., 2 Jahre alt. Familienanamnese: In der Familie sind keine Fälle von blasenbildenden Erkrankungen bekannt. Die Eltern des Kindes leben beide und sind gesund; sie sind nicht blutsverwandt. Eine fünfjährige Schwester des Kindes ist ebenfalls gesund.

Eigene Anamnese: Bei der Geburt ist die Haut völlig normal gewesen. Am siebenten Tage post partum zeigte sich die erste Blase am Fuß. Seither treten immer wieder Blasen auf, wie die Mutter beobachtet zu haben glaubt „an den Stellen der Haut, wo das Wasser beim Öffnen der Blasen hinläuft". Die Mutter darf dem Kind keine engen Schuhe anziehen, auch darf es keine wollenen Socken tragen, da diese infolge der rauhen Beschaffenheit auf der Haut reiben und dadurch Blasen erzeugen.

Mit einem Jahr hat das Kind eine Lungenentzündung durchgemacht. Es hat erst am Ende des ersten Jahres die ersten beiden Zähne bekommen und erst mit eineinhalb Jahren laufen gelernt.

Befund: Verhältnismäßig kleines und blasses Kind in ausreichendem Kräfte- und Ernährungszustand. Zeichen einer überstandenen Rachitis sind deutlich feststellbar. Die Leistendrüsen sind beiderseits leicht geschwollen. Innere Organe ohne krankhaften Befund. Die Pupillen reagieren prompt auf Licht und Konvergenz. Alle Reflexe sind gut auslösbar.

Die nähere Untersuchung zeigt an beiden Händen, insbesondere auf der Handinnenfläche und der Streckseite der Finger, zahlreiche linsen- bis bohnengroße Blasen mit durchsichtigem weißlich-gelbem Inhalt. Auch an den Füßen finden sich, jedoch nur vereinzelt, kleine Blasen, die an der Ferse und in der Knöchelgegend sitzen. Am übrigen Körper sind keinerlei Blasen feststellbar, doch sieht man auf der Streckseite beider Ellenbogengelenke, über beiden Knien und über dem Gesäß in Nähe des Steißbeins deutlich Spuren schon wieder abgeheilter Prozesse. Die Umgebung der Blasen ist blaßrot gefärbt; die Haut ist hier dünn, wenig glänzend, zeigt keine wesentliche Veränderungen. Über den Fingergelenken finden sich zahleiche Milien. Die Nägel an Fingern und Zehen sind unverändert; die Schleimhaut ist frei von Blasenbildungen.

Das Blutbild ergibt keine wesentliche Abweichung von der Norm. Die Blutsenkungsreaktion ist nicht beschleunigt. WaR negativ. Der Urin ist frei von Eiweiß und Zucker.

Im Blaseninhalt besteht eine deutliche Eosinophilie (18%).

Eine histologische Untersuchung der Haut, der Blasendecke bzw. des Blasengrundes ist wegen des Widerstandes der Mutter gegen eine Excision unmöglich.

Fall III: Margarethe E., 33 Jahre alt. Familienanamnese: Die Mutter ist an einem Lungenleiden gestorben; der Vater lebt noch und ist gesund. Ein Bruder ist ebenfalls gesund. Eine Schwester ist mit 17 Jahren an einer Lungenerkrankung gestorben; bei dieser, die auch an einer blasenbildenden Krankheit gelitten hatte, sind angeblich von Geburt an Blasen aufgetreten, besonders am Rumpf. Sonst sind in der Familie keine Fälle von Blasenbildung bekannt. Die Eltern der Pat. sind nicht blutsverwandt.

Eigene Anamnese: Bei der Geburt zeigte die Haut angeblich normale Beschaffenheit. Acht Tage post partum trat zum ersten Male eine Blase am rechten Bein auf. Diese verschwand zwar bald wieder, doch bildeten sich seit dieser Zeit immer wieder neue. Wenn Pat. sich anstieß oder hinfiel, oder aber auch wenn sie sich, zum Beispiel bei der Arbeit, knien mußte, traten schon nach ganz kurzer Zeit an den von dem Druck betroffenen Stellen Blasen auf. So erzählt Pat., daß sich, wenn sie nur einen Gegenstand fest anfasse, an der Volarfläche der Hände Blasen zeigten. Nach ihren Angaben tritt das Leiden im Herbst und Winter besonders stark in Erscheinung; sie meint, „sie könne die Kälte nicht vertragen". Nach dem Genuß von groben Speisen bilden sich auch auf der Mundschleimhaut und „im Hals" Blasen, die sehr schmerzhaft sind. Seit Jahren treten häufig Schluckbeschwerden auf, die bei der Pat. das Gefühl hervorrufen, als ob „das Schluckorgan zu eng sei". Sitz der Blasen waren vor allem der Rumpf, die Hände, Knie, Unterschenkel und Füße, seltener das Gesicht; ganz besonders bevorzugt waren immer Druckstellen von Kleidern und Schuhen. Seit 1933 blieb der Rumpf von Blasen frei, angeblich im Anschluß an Typhus. Finger- und Zehennägel waren angeblich nie ausgebildet. Die Blasen heilen mehr oder weniger schnell ab und hinterlassen stets Narben. An diesen narbig veränderten Hautpartien treten besonders leicht neue Blasen auf.

An anderen Krankheiten hat Pat. außer dem oben erwähnten Typhus vor zwei Jahren eine Lungenentzündung und eine Darmgrippe durchgemacht. Seit mehreren Jahren soll eine Nierenerkrankung bestehen, deretwegen Pat. nur salzarme Kost zu sich nimmt. Seit langen Jahren nimmt die Sehkraft beider Augen stetig ab, Pat. muß dauernd eine Brille tragen.

Befund: Schmächtige Pat. in mäßigem Kräfte- und Ernährungszustand. Pupillenreaktion normal. Zähne stark kariös. Innere Organe ohne krankhaften Befund. Muskel-Sehnen-Reflexe gut auslöschbar.

Die Streckseiten der Gelenke, wie auch die Hände und Füße sind so charakteristisch verändert, daß an der Diagnose

Epidermolysis bullosa hereditaria schon auf den ersten Blick kein Zweifel bestehen dürfte. Erbsen- bis fünfmarkstückgroße Blasen, tiefrotblau bis weißgelblich gefärbt, ziemlich undurchsichtig, finden sich insbesondere an den Streckseiten beider Ellenbogen, an den Handgelenken, über den Fingerrücken, an Knien, Unterschenkel und Fußrücken. Dabei ist die Umgebung der Blasen leicht rötlich gefärbt. Die Haut ist sehr dünn, leicht glänzend, teils straff, narbig, teils gerunzelt, wie Zigarettenpapier gefältet; dazwischen größere, weißliche Narbenbildungen. Dasselbe Bild wiederholt sich an allen größeren Extremitätengelenken. Hände und Füße sind auffallend grazil gebaut; auch hier finden sich neben zahlreichen Narbenbildungen Blasen. Stellenweise ist die Haut lederartig verdickt und von ihrer Unterlage kaum verschieblich, es scheint, als ob sie direkt über den Knochen herübergezogen sei. Die Fingerspitzen tragen keine Nägel, die Nagelfalten sind allerdings angedeutet. Die Füße zeigen einen ähnlichen Befund. Auch hier erscheint die Haut im ganzen dünn, an einzelnen Stellen lederartig verdickt, liegt ihrer Unterlage fest und wenig verschieblich auf und weist zahlreiche Narben und frische Blasen auf. Die Zehennägel fehlen, doch sind auch hier die Nagelfalten angedeutet. Auch finden sich an den Körperstellen, wo durch Kleidungsstücke ein Druck ausgeübt wird, Blasen; ebenso an den Stellen, wo Pat. mit den Schulterknochen aufliegt. Die übrige Haut zeigt auf den ersten Blick fast normale Beschaffenheit, jedoch ist der Turgor recht schlaff. Die oberen Hautschichten lassen sich sehr leicht verschieben und sind sehr dünn. Dazwischen sieht man vielerlei weißliche Narbenbildungen, in deren Bereich die Haut noch stärker atrophisch ist. In der Umgebung der Blasenbildungen bemerkt man kleine, weißlich gefärbte, kugelige Gebilde, die als Milien anzusprechen sind. Die Ohrmuscheln sind zum Teil narbig umgewandelt und depigmentiert.

Aber auch die Mundschleimhaut zeigt narbige weißliche Veränderungen. Daneben ganz vereinzelte Blasenbildungen in der Mitte der Unterlippe, an der Zunge und am rechten oberen harten Gaumen.

Die Oberkieferzähne fehlen bis auf einzelne Wurzelstümpfe fast sämtlich. Die Unterkieferzähne sind schlecht gepflegt und kariös.

Künstliche Erzeugung von Blasen durch Reiben der Haut an den verschiedensten Körperstellen gelingt nicht.

Die Untersuchung der Augen ergab beiderseits eine starke Glaskörpertrübung; in den Fundi beiderseits Spuren von Blutungen; Pigmentverschiebung in der Makula; Myopische Veränderungen der Pupillen. Diagnose: Excessive Myopie.

Bei der fachärztlichen Untersuchung in der Hals-, Nasen- und Ohrenklinik konnte kein wesentlich krankhafter Befund erhoben werden.

Die Röntgenaufnahme der Hände und Füße zeigte außer einer auffallenden Schmalheit und Zartheit der Knochen keine Veränderungen.

Bei der Durchführung des Volhard'schen Wasserversuches ergibt sich ein ausreichendes Verdünnungs- und Konzentrationsvermögen der Nieren. Die Wasserausscheidung ist nicht verzögert oder gestört; eine Retention von Flüssigkeit ist nicht festzustellen. Das Körpergewicht ist vor und nach dem Versuch das gleiche.

Der Urin ist frei von Eiweiß, Zucker und Haematoporphyrin.

Das Blutbild zeigt außer einer geringgradigen Anisocytose folgende Zusammensetzung: Basophile 2%, Eosinophile 3%, Stabkernige 6%, Segmentkernige 47%, Lymphozyten 33%, Monozyten 9%. Leukozyten 12300; Erythrozyten 3 740000; Hämoglobin 85%. Färbeindex größer als 1 (1,1).

Blaseninhalt: Eosinophile 26%, Segmentkernige 69%, Lymphozyten 4%, große Monozyten 1%.

Im histologischen Präparat, das aus einem am rechten Oberarm excidierten Hautbezirk stammt, sieht man, daß die Epidermis vollkommen vom Corium abgetrennt ist (schon beim Fixieren des Präparates löste sich die Epidermis ab).

Das Stratum corneum ist normal ausgebildet. Auf der linken, nach dem Gesunden zu liegenden Seite des Präparates

erkennt man deutliche parakeratotische Schichten. Das Stratum lucidum ist an einigen Stellen nur andeutungsweise zu sehen, während die Körnerschicht zweireihig, an anderen Stellen auch drei- und vierreihig ausgebildet ist. Das Stratum spinosum ist im ganzen auffallend blaß gefärbt und durch intrazelluläres Ödem stark verändert. An manchen Stellen sind die Zellen vollständig auseinandergerissen und haben jede Verbindung untereinander verloren, und so sieht man mehr oder weniger mit Ödem gefüllte Hohlräume, die teilweise noch Reste zugrundegegangener Epithelzellen enthalten. Einige Zellen zeigen auch eine deutliche ballonförmige Auftreibung. Nach der Mitte zu sind die Zellen wieder besser gefärbt; es ist aber an vielen Stellen eine deutliche Unordnung im Epithel festzustellen.

Ebenfalls ist das Stratum germinativum geschädigt. Die unteren Teile der ersten Zellreihe sehen teilweise zerfasert aus, sodaß man sieht, daß eine gewaltsame Trennung vom Corium stattgefunden hat. Auch hier sind die Saftlücken verbreitert. Die Epithelzapfen sind stellenweise noch eben angedeutet, an anderen Stellen fast vollkommen verstrichen. An einer Stelle, wo die Verbindung zwischen Epithel und Corium fester gewesen zu sein scheint, haftet der Epidermis noch ein Streifen des Coriums an. Am Corium fallen die deutlich ausgebildeten Papillen auf, die, noch teilweise gut erhalten, von der Epidermis losgelöst sind und an der Oberfläche hervorragen.

Die subpapilläre Schicht des Coriums ist ebenfalls ödematös verändert und zeigt eine dichte Zellinfiltration, die nach unten zu immer mehr abnimmt und aus Lymphozyten, Leukozyten und vereinzelten Bindegewebs- und Plasmazellen besteht, die vorwiegend perivasculär angeordnet sind. Auffallend ist die starke Erweiterung der Lymphgefäße, die langgestreckt und teilweise sackartig erweitert sind.

Überall, wo Zellinfiltration besteht, fehlen die elastischen Fasern, die nach unten zu in den tieferen Schichten des Coriums wieder normal ausgebildet sind. Der Übergang findet jedoch erst allmählich über stark verdünnte, zum Teil zerfaserte elastische Fasern statt.

Das kollagene Bindegewebe ist in den oberen Schichten des Infiltrats nur schwach ausgebildet, zeigt aber sonst normale Beschaffenheit.

Bei den im Vorhergehenden beschriebenen drei Fällen von blasenbildenden Erkrankungen handelt es sich zweifellos um Epidermolysis bullosa hereditaria. Wohl ist der erbliche Charakter der Krankheit nur in Fall I und III durch die Familienanamnese bestätigt, während in Fall II jegliche diesbezügliche anamnestische Angaben fehlen. Andererseits ist das Krankheitsbild ein derart eindeutiges, daß auch in diesem Fall an der Diagnose Epidermolysis bullosa hereditaria kein Zweifel besteht.

Die Frage, ob es sich um die einfache oder dystrophische Form der Epidermolysis bullosa hereditaria handelt, kann ebenfalls ohne Schwierigkeiten entschieden werden. Bei Fall I finden sich lediglich Blasen, keine Narben oder sonstige Veränderungen an der Haut oder an den Nägeln. Fall II zeigt außer Blasenbildung das Auftreten von Milien; aber auch hier fehlen Narbenbildung und Nagelveränderungen. Zwar sind Milien ein Symptom, das bei der dystrophischen Form der Erkrankung nie fehlt, doch sind diese nicht als Charakteristikum für dieselbe anzusehen, da auch Fälle der einfachen Form, mit Milienbildung einhergehend, bekannt und in der Literatur beschrieben sind. Fall I und II sind somit eindeutig als Fälle von Epidermolysis bullosa hereditaria simplex anzusehen.

Wesentlich anders liegen die Dinge bei Fall III. Hier haben wir außer dem Auftreten von Blasen und Milien auffallende atrophische Veränderungen der gesamten Haut, auch an den Stellen, die bisher von Blasenbildung frei geblieben waren. Daneben sehen wir deutliche Narbenbildung als Restzustand abgeheilter Blasen. Besonders auffallend ist die außerordentliche Dystrophie der Nägel. Narbenbildung und vor allem Nagelveränderungen sind die für die dystrophische Form der Erkrankung charakteristischen Merkmale. Wir können daher mit Recht den Fall III der Epidermolysis bullosa hereditaria dystrophica zurechnen.

Zusammenfassung.

In der vorliegenden Arbeit wird eingangs über blasenbildende Erkrankungen allgemein gesprochen. Danach wird das Krankheitsbild der Epidermolysis bullosa hereditaria eingehend beschrieben, indem die beiden Formen derselben, die Epidermolysis bullosa hereditaria simplex und die Epidermolysis bullosa hereditaria dystrophica, scharf voneinander getrennt und die Unterscheidungsmerkmale dieser beiden Formen ausführlich herausgestellt werden.

Das histologische Bild der Blasen und die Zusammensetzung des Blaseninhalts finden Erwähnung.

Anschließend werden die verschiedenen Ansichten über Pathogenese und Ätiologie der Epidermolysis bullosa hereditaria erwähnt.

Auch wird ein Überblick gegeben über die mannigfaltigen Versuche und deren Erfolge, die Epidermolysis bullosa hereditaria therapeutisch zu beeinflussen.

Zuletzt werden drei Fälle von Epidermolysis bullosa hereditaria beschrieben und deren Diagnose, ob einfache oder dystrophische Form, begründet.

Schrifttum.

Beatty: Epidermolysis bullosa. Brit. I. Dermat. 1897, S. 301; Ref. Mh. Derm. 25, S. 285, 1897.

Beck, S. C.: Beitrag zur Kenntnis der Epid. bull. congenita. Virchows Arch. 213, S. 234, 1913.

Bettmann: 1) Über die dystrophische Form der Epid. bull. hered. Arch f. Derm 55, S. 321, 1901. 2) Epid. bull. hered. Derm. Z. 10, S. 565, 1903.

Blumer, C.: Hereditäre Neigung zur Blasenbildung (Epid. bull. hered.). Arch. f. Derm. 1892, Erg.-H. 105.

Bonaiuti: Contributio allo studio della epiderm. bull. hered. di Köbner. Morgagni 32, Nr. 12/1890; Ref. Arch. f. Derm. 23/989, 1891; Mschr. Derm. 16/589.

Bosellini: Sopra la epiderm. boll. ered. Giorn. ital. Mal. vener. Pelle 1906, H. 2, Ref. Mh. Derm. 43, S. 498, 1906.

Boström, G.: A case of epiderm. bull. dystroph. with disturbances in the excretion of water. Acta dermatovener. 16, 225—232, 1935. Ref. Ztrlbl. Hautkrankh. 1936.

Bukowsky: Ein Beitrag zu der Lehre von der sogenannten Epid. bull. hered. Die Regenerationsbedeutung der Retentionscysten in den Schweißdrüsenausführungsgängen. Arch. f. Derm. 69, S. 163, 1903.

Callomon: 1) Epid. bull. hered. 2) Essentielle Schrumpfung der Schleimhäute mit Blasenbildung einhergehend. Arch. f. Derm. 104, S. 293, 1910.

Colombini: Beitrag zum Studium der Epid. bull. hered. Mh. Derm. 30, S. 457, 1900.

Csillag, J.: Beitrag zum Wesen der sekundären epidermalen Cysten. Arch. f. Derm. 52, S. 253, 1900.

Ehlers, R.: Erbbiologische Betrachtungen über Epid. bull. hered. Derm. Wchschr. S. 1207—1212, 1935.

Elliot: Contribution to the Histopathologie of the Epid. bull. (hered.). N. Y. med. I. 71, 1900; Ref. Arch. f. Derm. 56. S. 287, 1901.

Engmann u. Mook: Cases of Epid. bull. with remark upon the congenital absence of elastic tissue. I. of cutan. Dis. 1906, 35. 2) A further contribut to the study of elastic tissue in Epid. bull. I. of cutan. a. genito-urin. Diss. 1910, 275.

Fox, T.: Notes on unusual or rare forms of skin disease IV, congenital ulceration of the skin with pemphigus eruption and arrest of developement generally. Lancet 1, 766. Ref. Hdbch. Derm.

Fuhs H.: 1) Dem. Epid. bull. hered. dystr. Ref. Ztrlbl. Hautkrkh. 19, S. 840,

1928; 2) Über Epid. bull. traumatica her. (Köbner), Arch. f. Derm. 153, S. 157, 1927.

Goldscheider: Hereditäre Neigung zur Blasenbildung. Mh. Derm. 1, S. 163, 1882.

Grandjean-Bayard: Etude sur le Pemphigus congenital à Kystes epidermiques. Thèse de Paris 1906; Ref. Hdbch. Derm.

Hallopeau: Sur la dermatose bulleuse hereditaire et traumatique. Ann. de Derm. 1898

Hebra: Jahresbericht aus dem Krankenhaus zu Wien aus dem Jahre 1870. Ref. Hdb. Derm.

Heller, J.: Die Krankheiten der Nägel. Hdb. d. Haut- u. Geschl. Krkh. Bd. 13, S. 230.

Hermann, O.: Über Epid bull. hered. Inaug.-Diss. Heidelberg 1903; Zit. Hdb. VII, S. 291.

Herzfeld: Ein Fall von Epid. bull. herd. Berliner Klin. Wchschr. 1892, Nr. 34, S. 820.

Heymann: Beiträge zur Kenntnis der Epid. bull. hered. Arch. f. Derm. 153, S. 624, 1927.

Hodera, M. und **Behdjet, H.:** Histolog. Untersuchung der blasigen und atrophischen Partien eines Falles von Epid. bull. hered. Derm. Wchschr. 77, S. 1288, 1923.

Jenny: Über eine letal verlaufende Form von Epid. bull. hered beim Säugling. Z. Kinderhlk. 43, S. 138, 1927.

Kaftan, F.: Ein Fall von Epid. bull. hered. mit typischen Erscheinungen im Munde und an den Zähnen. Dtsch. Mtsschr f. Zahnhk. 43, S. 165, 1925.

Kanitz, I. P. u. Suthon, R. L.: 1) Epid. bull. congenita Mh. Derm 50, S. 375, 1910. 2) Epid. bull. congenita. I. amer. med. Assoc. 54, Nr. 14; Ref. Mh. Derm. 52, S. 140, 1911.

Kaposi: Dem. Blasenausschlag nach Trauma. Internat. Klin. Rdsch. 1890, Nr. 22; Ref. Mh. Derm. 11, S. 219, 1890.

Köbner, H.: 1) Hereditäre Anlage zur Blasenbildung. Dtsch Med. Wchschr. 1896, Nr. 2, S. 21. 2) Bemerkungen zur neueren Literatur über Epid. bull. hered. Arch. f. Derm. 70, S. 125.

Lesser: 1) Demonstr. 3 Fälle von Epid. bull. hered. 3. Kongreß Dtsch. Derm. Ges. 1891. 2) 3 Fälle von Epid. bull hered. Mh. Derm. 36, S. 665, 1903. 3) Epid. bull. hered. Demonstr. Berlin. Derm. Ges. 12. Dez. 1905, Ref. Derm. Z. 13, S. 20, 1906.

Lustgarten: Epidermolysis bullosa. I. of cutan. a. genito-urin Dis. 1896. Zit. Hdb. d. Haut- u. Geschl.-Krkh. Bd. VII.

Martenstein: Epid. bull. mit Knochenatrophie in eigenartiger Form an beiden Händen. Ref. Ztrlbl. f. Hautkrkh. 19, S. 361, 1929.

Möller A.: Ein Beitrag zur Epid bull. hered. Inaugural.-Diss. Bonn, 1919.

Nager, F. R.: Über Verengerung des Kehlkopfes und der Speiseröhre bei kongenitalen Dyskeratosen, spez. bei sog. Epid. bull. hered. dystr. Ztrbl. Hals-Nasen-Ohrenhlk. 21, S. 427, 1928.

Nékam, L. jun.: Epid. bull. dyst rophica. Ref. Ztrlbl. f. Hautkrkh. 51, S. 387, 1935.

Nicolas, Moutot u. Charlet: Dermatose congenitale et familiale à lesions trophiques progressives et chroniques ulcero-vegetantes, à début pemphigoide, avec dystrophie ungueales. Ann. de Derm. 4, S. 385, 1913.

Nobl, G: 1) Dem Epid. bull. hered. Ref. Mh. Derm. 44, S. 188, 1907. 2) Dystrophische Form von Epid bull. hered. Mh. Derm. 49, S. 443, 1909.

Polland, R.: Zur Pathogenese der Epid. bull. hered. Derm. Z. 23, S. 385, 1916.

Rona, S.: Zwei Fälle einer Epid. bull. mit konsekutiver Hautatrophie, Epidermiscysten und Nagelverkümmerung einhergehend. Arch. of Derm. 50, S. 339 1899.

Sakaguchi: Über die Epid. bull. hered. Köbner. Arch. f. Derm. 121, S. 379, 1915/16)

Siemens, H. W.: Zur Klinik, Histologie und Ätiologie der sogen. Epid. bull. traumatica (Bullosis mechanica) mit klinisch-experimentellen Studien über Erzeugung von Reibungsblasen. Arch. f. Derm. 134, S. 454, 1921. 2) Studien über Vererbung von Hautkrankheiten. Arch. f. Derm. 139, S. 45, 1922.

Smith u. Brown: Epid. bull. hered. with report of the first case of the disease in the negro rail and note on the blood an resical cells. Maryland med. I. 1901; Hdb. Haut-Zit. und Geschl.-Krkh Bd. VII.

Spieß: Epid. bull. hered. der Schleimhaut. Arch f. Laryng. 9, S. 426, 1899.

Spiethoff, B.: Der Blutbefund bei der Epid. bull. hered. Arch. f. Derm. 123, S. 877, 1916.

Stanislawsky: Über die sogenannte dystrophische Form der Epid. bull. hered. congen. Russ. I. Hautkrkh; Ref. Mh. Derm. 37, S. 318, 1903.

Steurer: Über die Beteiligung der Schleimhaut des Mundes und der Speiseröhre bei Epid. bull. hered. Arch Ohrenhlk. 108, S. 11, 1921.

Stühmer A.: 1) Über Epid. bull. congenita. Arch. f. Derm. 126, S. 568, 1918/19. Isolierte Epid. bull. der Mund- und Pharynxschleimhaut bei gleichzeitiger Dystrophie aller Nägel der Hände. Dem. Ver. rhein.-westfäl. Dermatol. Münster 26.—27. Oktober 1929. Ref. Ztrlbl. f. Hautkrkh. 33, S. 321, 1930.

Török, L.: Epid. bull. hered. (Köbner). Arch. f. Derm. 47. S. 402, 1899.

Valentin, A.: Über hereditäre Dermatitis bullosa und hereditäres akutes Ödem. Berlin. Klin. Wochenschr. 1885, 150. 2) Zur Kasuistik der Epid. bull. hered. Arch. f. Derm. 78, S. 87, 1906.

Wende: Ein Fall von Epid. bull. mit ungewöhnlichen Erscheinungen. I. of cutan. a. genito-urin. Dis. 20, S. 537, 1902.

Wise u. Lautmann: Epid. bull. mit Beginn bei Erwachsenen, die erworbene Form der Krankheit. I. of cutan. Diss. 33, Nr. 6, S. 441, 1915.

Lebenslauf.

Ich, Rudy Karl Fuchs, wurde am 29. Januar 1910 in Saarbrücken als Sohn des Kaufmanns Rudolf Fuchs und seiner Frau Auguste geb. Wolf, geboren. Nach dreijährigem Besuch der Volksschule in Saarbrücken trat ich daselbst in die Oberrealschule ein und bestand dort Ostern 1928 die Reifeprüfung. In den vorklinischen Semestern studierte ich in Marburg und Bonn. Hier legte ich im Frühjahr 1932 die ärztliche Vorprüfung ab. Die klinischen Semester verbrachte ich in Bonn, wo ich am 8. Juli 1935 die ärztliche Staatsprüfung mit „gut" bestand. Als Medizinalpraktikant war ich vom 1. August 1935 bis 31. Dezember 1935 an der Universitäts-Hautklinik in Bonn und vom 1. Januar 1936 bis 31. Juli 1936 am Knappschaftskrankenhaus in Völklingen/Saar beschäftigt. Anschließend arbeitete ich vom 1. August 1936 bis 30. November 1936 als Landassistent in Oberbexbach/Saar. Seit 1. November 1936 bin ich als Assistenzarzt am Röchling'schen Hüttenkrankenhaus in Völklingen/Saar tätig.